

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 24520131154371

UDC _____

厦门大学

硕 士 学 位 论 文

超声测量宫颈长度、胎儿纤维连接蛋白(fFN)
及二者联合检测在早产中预测应用价值的
Meta 分析研究

Meta-analysis study to the application value in predicting
premature delivery based on ultrasound measurement of
cervical length, fetal fibronectin (fFN) or on the combination
of both methods

陈 鋋 沅

指导教师姓名: 温 兰 玲 副教授

专 业 名 称: 妇 产 科 学

论文提交日期: 2016 年 10 月

论文答辩时间: 2016 年 11 月

学位授予日期: 2016 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2016 年 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘 要

目的：通过 Meta 分析，对持有不同设计与病例数的研究结果进行综合比较，然后探讨超声测量宫颈长度、胎儿纤维连接蛋白 (fFN) 及二者联合应用对于早产诊断的临床价值。

方法：透过 Elsevier Science、万方、PubMed、维普、Springer 及中国知网等数据库检索 2003 年 5 月~2015 年 11 月公开发表的相关文献，依照排除及纳入标准对文献进行严格的过滤筛选。提取纳入文献的四格表与资料特征，对纳入研究应用 QUADAS（系统回顾中诊断精确性研究质量评价鉴定工具表）进行质量评估。应用 MetaDisc1.4 和 Review Manager5.3 软件进行统计学分析，解析与处理异质性后，选择适当的效应模型合并效应量，以获得特异性、敏感性和阴、阳性似然比的 Meta 合并森林图，并绘制 SROC 曲线以及合并漏斗图。

结果：初筛得到英、中文文献共计 949 篇，筛检后 18 篇文献可纳入研究。经 Meta 分析后获得合并效应量→超声测量宫颈长度的合并特异性:0.81，合并敏感性:0.80，合并阴性似然比:0.20，合并阳性似然比:3.40，SROC 曲线下面积 (AUC):0.8849；胎儿纤维连接蛋白 (fFN) 的合并特异性:0.84，合并敏感性:0.86，合并阴性似然比:0.21，合并阳性似然比:5.08，SROC 曲线下面积 (AUC):0.9126；二者联合应用的合并特异性:0.76，合并敏感性:0.92，合并阴性似然比:0.13，合并阳性似然比:3.21，SROC 曲线下面积 (AUC):0.9239。

结论：超声测量宫颈长度和胎儿纤维连接蛋白 (fFN) 联合应用对于早产拥有较高的诊断价值，且高于各自单独应用；当疑似先兆早产的孕妇，其超声测量宫颈长度及胎儿纤维连接蛋白 (fFN) 皆为阴性时，排除早产可能性的能力最强。

关键字：超声测量宫颈长度；胎儿纤维连接蛋白 (fFN)；联合检测法；早产诊断；Meta-分析

ABSTRACT

OBJECTIVE Through Meta-analysis, it's possible to be compared comprehensively among research results of the different design methods and the varying number of cases. Then, we explored the application value in predicting premature delivery based on ultrasound measurement of cervical length, fetal fibronectin (fFN) or on the combination of both methods.

METHODS In strict accordance with the exclusion and inclusion criteria, relevant published literatures were retrieved and screened out from May 2003 to November 2015 through Elsevier Science、PubMed、CNKI、Springer DataBase, etc. The data characteristic and fourfold table were extracted from the included researches assessed by QUADAS. After being statistically analyzed and reduced heterogeneity through MetaDisc 1.4 and Review Manager 5.3, we selected suited model to combine effect quantities, so as to obtain the Meta-merged forest plot of specificity、sensitivity、likelihood ratio. Then we further drew the SROC curve and Meta-merged funnel plot.

RESULTS Among 949 English and Chinese literatures which were chosen preliminarily, we screened 18 articles out for Meta-analysis, and the merged effect size was as follows → Ultrasound measurement of cervical length: the specificity/sensitivity was 0.81 、0.80, the negative/positive likelihood ratio was 0.20 、3.40, the area under the SROC curve (AUC) was 0.8849; fFN: the specificity/sensitivity was 0.84 、0.86, the negative/positive likelihood ratio was 0.21 、5.08, area under the SROC curve (AUC) was 0.9126; The joint detection method: the specificity/sensitivity was 0.76 、0.92, the negative/positive likelihood ratio was 0.13 、3.21, the area under the SROC curve (AUC) was 0.9239.

CONCLUSION On clinic, it had better diagnostic value that the joint detection method than the respective ones. If the test results of the joint detection method were both negative in the pregnant woman who was doubted with threatened premature labor, the capacity to exclude the possibility of premature birth was the strongest.

Keywords : Ultrasound measurement of cervical length; Fetal fibronectin (fFN); Joint detection method; Premature delivery diagnosis; Meta-analysis

英文缩略词表

英文缩写	英文名称	中文名称
IPD	Individual Participant Data	独立参与资料
FIGO	The International Federation of gynecology and obstetrics	国际妇产科联盟
AD	Aggregate Data	群集资料
fFN	fetal fibronectin	胎儿纤维连接蛋白
CL	cervical length	宫颈长度
OR	odds ratio	优势比
RR	relative risk	相对风险
SE	summary estimate	合并效应值或估计值
AFP	Alpha Fetal Protein	甲胎蛋白
DAO	diamine oxydase	二胺氧化酶
CVGE	cervical-vaginal granulocyte elastase	宫颈-阴道粒细胞弹性蛋白酶
IL-1	Interleukin-1	白细胞介素-1
IL-6	Interleukin-6	白细胞介素-6
IL-8	Interleukin-8	白细胞介素-8
CRP	C Reactive Protein	C 反应蛋白
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α	肿瘤坏死因子- α
IGFBP-1	Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1	胰岛素样生长因子结合蛋白-1
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1	细胞间黏附分子-1
sIL-2R	soluble interleukin -2 receptor	可溶性白细胞介素-2 受体
HPL	Human Placental Lactogen	人胎盘泌乳素
P/17 β -E2	progesterone/17 β -estradiol	黄体酮/17 β -雌二醇
CRH	corticotropin releasing hormone	促肾上腺激素释放激素
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	粒细胞集落刺激因子
β -HCG	β -human chorionic gonadotropin	血清绒毛膜促性腺激素

6-K-PGF _{1α} /TXB ₂ R	6-ketone-prostaglandin F _{1α} /thromboxane B ₂ Ratio	6-酮-前列腺素 F _{1α} /血栓烷 B ₂ 比值
HM	herniated membranes	羊膜嵌入颈管内的影像
PIP3	Phosphatidylinositol three phosphoric acid	磷脂酰肌醇三磷酸
UM	Ultrasonic Measurement	超声测量
UMCL	Ultrasonic Measurement Cervical Length	超声测量宫颈长度
TP	True Positive	真阳性值
FP	False Positive	假阳性值
TN	True Negative	真阴性值
FN	False Negative	假阴性值
r _s	Spearman rank correlation coefficient	Spearman 秩相关系数
QUADAS	Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy included in Systematic Reviews	中诊断精确性研究的质量鉴定
P	Probability	概率
SPSS	statistical program for social science	社会科学统计程序
RA	Regression Analysis	回归分析
95%CI	95%Confidential Interval	百分之九十五的置信区间
UPT	Up-converting Phosphor Technology	上转换发光免疫分析技术
SISA	Solid Immune Sorbent Assay	固相免疫吸附法
LR	Likelihood Ratio	似然比
PLR	Positive Likelihood Ratio	阳性似然比
NLR	Negative Likelihood Ratio	阴性似然比
SR	Systematic Review	系统评价
QUADAS	Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy Included in Systematic Reviews	系统回顾中诊断精确性研究 质量评价鉴定工具表

Es	Effect Size	合并效应量
AUC	Area Under the Curve	曲线下面积
PRL	Prolactin	垂体泌乳素

目 录

摘要.....	I
ABSTRACT.....	II
英文缩略词表.....	III
第一章 综 述.....	1
前 言.....	1
一 早产诊断预后研究现状.....	1
二 早产的发病原因.....	2
三 早产的预测.....	3
3.1 超声测量宫颈长度在早产中的预测应用.....	4
3.2 胎儿纤维连接蛋白(fFN)在早产中的预测应用.....	8
3.3 胎儿纤维连接蛋白(fFN)和宫颈长度测量在早产中的预测应用.....	10
3.4 超声测量宫颈长度、胎儿纤维连接蛋白(fFN)及二者联合 联合检测在早产中预测应用价值的 Meta 分析研究.....	10
第二章 Meta 分析.....	14
一 材料与方法.....	14
1.1 文献的纳入与排除标准.....	14
1.2 检索策略.....	14
1.3 文献资料的提取.....	15
1.4 文献的质量评估.....	16
1.5 资料统计分析.....	16
二 结果.....	17
2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征.....	17
2.2 质量评价.....	19
2.3 Meta 分析的结果.....	19
第三章 讨 论.....	32
一 早产的危害.....	32
二 早产的首要检查.....	32

三 联合检测目的与汇总分析方法.....	33
四 Meta 分析.....	34
4.1 森林图.....	34
4.2 漏斗图.....	34
4.3 文献分析.....	35
全文小结.....	39
参考文献.....	40
致谢.....	47
主要科研成果.....	49

CONTENTS

ABSTRACT IN CHINESE.....	I
ABSTRACT IN ENGLISH.....	II
ABBREVIATION.....	III
INTRODUCTION.....	1
一 The Research Status of Diagnosis Prognosis in Premature Birth.....	1
二 The Cause of Premature Birth.....	2
三 The Prediction of Premature Birth.....	3
3.1 The Application in Predicting Premature Delivery Based on Ultrasound Measurement of Cervical Length.....	4
3.2 The Application in Predicting Premature Delivery Based on fFN.....	8
3.3 The Application in Predicting Premature Delivery Based on Ultrasound Measurement of Cervical Length& fFN.....	10
3.4 Meta to The Application in Predicting Premature Birth Based on UMCL, fFN Or on The Combination of Both Methods.....	10
META ANALYSIS.....	14
一 Materials and Methods.....	14
1.1 The Inclusion and Exclusion Criteria of Literature	14
1.2 The Search Strategy.....	14
1.3 The Extraction of Literature.....	15
1.4 The Quality Assessmentof Literature.....	16
1.5 The Statistical Analysis of Data.....	16
二 The Results.....	17
2.1 The Search Results of Literature & The Basic Feature of Included Studies.....	17
2.2 The Quality Evaluation.....	19
2.3 The Results of Meta Analysis.....	19
DISCUSSIONS.....	32
一 The Harm of Preterm Birth.....	32

二 The Priority Examination of Premature Delivery.....	32
三 The Purposes of Joint Detections & The Methods of Pooled Analyses....	33
四 The Meta Analysis.....	34
4.1 Forest Plot.....	34
4.2 Funnel Plot.....	34
4.3 Literature Analysis.....	35
FULL TEXT SUMMARY.....	39
REFERENCE.....	40
ACKNOWLEDGE.....	47
MAIN SCIENTIFIC RESEARCH ACHIEVEMENTS.....	49

第一章 综述

前言

一 早产诊断预后研究现状

早产 (preterm delivery, PTL) 指刚出生的新生儿其胎龄小于 37 周, 而这样的宝宝统称为早产儿或preemies[1], 是围生儿死亡的重要原因之一, 发生率是 5%~15%。在围生儿死亡顺位中居第二位 (先天性畸形居首位)。近年来由于正确判断和处理胎儿出生时复苏技术以及对早产婴儿的监护和治疗都有很大进步, 使早产儿的死亡率和患病率均有下降, 甚至低体重儿也能长期存活。[2] 犹有甚者, 德国科学家已将人类的受精卵放置于模拟子宫环境的培养基中, 由他们掌控营养液的调配和投放, 并进行准确的温度控制。再根据直观的和精确测量的胎儿发育情况, 以及双亲对于孩子身高, 体型, 容貌等方面的要求, 对胎儿的发育进行干预和调整, 使之达到理想状态。此外, 整个孕育过程只用了六个月的时间, 因为专家根据胎儿的各项发育指标判断, 六个月已经足够了。并且认为在进一步的科研中, 这一孕育过程还能大大缩短。由于这一颠覆性的科技成果, 早产或将成为过去式, 不再是产科的一大威胁。

根据 1961 年世界卫生组织大会倡议, 凡妊娠满 28 孕周 (196 天) 至 37 孕周 (259 天) 间分娩的定为早产。有些国家已将早产时间的下限定义为妊娠 24 周或 20 周等。在此期间出生体重为 1000~2499g, 身体各器官未成熟的新生儿为早产儿。准确计算胎儿的孕龄比胎儿身长体重更重要。[3]

早产的症状包括比每十分钟还要频繁的子宫收缩或者有液体从阴道渗漏而出[4]。早产的新生儿在脑瘫, 发展延迟, 听力问题等面临更大的风险, 而且这些风险还会随着越早出生而越大[1]。早产的原因往往是不知道的[5]。危险因素包括糖尿病, 高血压, 多胎妊娠, 肥胖或体重过轻, 一些阴道感染, 吸烟和心理压力等[6]。建议除非有其他临床原因的需要, 如先兆子痫等, 否则在 39 周之前, 尽量不要施行医学上的诱导分娩或者剖宫产[7]。在那些有早产风险的患者中, 如果能在怀孕期间服用激素黄体酮的话, 则有可能预防早产[8]。没有明显的证据支持或反驳在家或在医院采用卧床休息可以防止早产; 尽管上述措施被广泛地用作治疗的第一步骤, 然而这种做法对于有早产风险的

孕妇而言未必有利。由于存在潜在的不利影响,卧床休息可能会对孕妇及其家人,还有医疗看护系统造成不必要的成本增加,所以临床医生不应常规建议所有具早产高危风险的孕妇皆采取卧床休息来预防早产;而是应该与面临逐渐增高风险的孕妇仔细详谈并讨论卧床休息所带来的潜在利弊,以供其做出选择。此外,对于此课题而言,更适切的研究是迫切需要的,今后的试验应将卧床休息及其作为常规治疗手段,两个层面上的有效性都要同时加以评估,以综合评判对于预防早产所带来的益处与害处[9]。据估计,早产儿当中如果能获得适当治疗的话,至少有 75%将得以存活[5]。早产是全世界新生儿死亡最常见的原因。每年约有 1500 万早产的婴儿,约占所有新生儿的 5%~18%。在许多国家,虽然早产率在 1990 至 2010 年之间不断增加,但随着现代医疗技术日新月异,早产的新生儿因并发症而导致死亡的总数却是从 1990 年的 157 万下降至 2013 年的 74 万[10]。随着孕周的减小,早产儿存活的几率也会逐渐变小,从 25 周的大约 80%,降至 24 周的大约 55%,再降至 23 周的大约 15%,而当孕周小于 23 周时,早产儿的存活概率也会降低至接近于零[11]。没有长期困难的存活几率也较低[12]。

二 早产的发病原因

早产是围生医学中一个重要、复杂而又常见的妊娠并发症。在早产的病例中,有 2 / 3 的孕妇是提前临产或胎膜早破,我们称为自发性早产;另外 1 / 3 的早产无临产的症状,是由于各种高危因素,例如妊娠期高血压疾病、胎盘早剥、前置胎盘出血等影响母儿的安危,医生决定提前终止妊娠,这一类早产称为医源性早产。少数早产的病因尚不能确定,称为特发性早产。除此之外,许多高危因素与早产有关。早期确定早产的高危因素对于早产的预防和治疗具有十分重要的意义。Lettieri 等[13]分析了早产的高危因素,发现 96%的早产伴有至少一个高危因素,58%的早产伴有两个以上的高危因素。高危因素包括胎位异常(50%)、宫内感染(38%)、免疫因素(30%)、宫颈功能不全(16%)、子宫因素(14%)、母体因素(10%)、损伤和手术史(8%)以及胎儿先天性疾病(6%)、特发性条件(4%)。Huang 等[14]的研究则表明:妊娠期高血压(优势比= 7.76),妊娠期体重增加较低(优势比= 3.02),经常性的产前护理(优势比= 0.16),均衡的饮食(优势比= 0.36),和妊娠期体重增加较高(优势比= 0.41)与早产有关,该结论提供了有力证据支持孕产妇营养状况,产前护理和妊娠期高血压作为早产影响因素的作用。Ozgu-Erdinc 等[15]新近研究则发现低羊水血糖水平与早产密切相关,而孕产妇的高血铁蛋白水平则会

增加IUGR的风险。Korevaar等[16]则表明加入hCG因素协同考虑可以提高按照TSH水平来评估早产风险的概率。若TSH处于高水平,那么就算有很高的hCG水平,仍反映出了甲状腺功能无法根据HCG的刺激来增加。这种无法增加的结果将会为早产增添一个新的危险因素;不过,文中亦指出结论尚需更多的研究来复制这些结果,并把这些成果转化为临床决策模型。此外,高温天气亦会刺激孕妇子宫收缩,由于炎热出现脱水时,造成母体供给胎儿的血液减少,孕妇体内催产素增加,引发早产。加拿大社会与预防医科大学专家通过对蒙特利尔 1981 年至 2010 年 3000 名出生婴儿进行分析得出结论:如果孕妇生活在超过 32 摄氏度的环境下 7 天,早产的风险就会增加 27%。[17]

三 早产的预测

早产是新生儿发病及死亡的主要原因,如果能作出预测,则可采用有效的治疗方案改善其结局。大多数新生儿死亡出现在小于 34 周出生的形态正常早产儿中。许多存活的早产儿,特别是中、重度早产者,患病率极高,如新生儿肺透明膜病、脑室内出血、晶状体后纤维增生、神经发育不良和智力障碍等。围生期保健的进步并未使自发早产的发生率有所改观,但已能有效地减少并发症,因而防止早产是降低围产儿死亡率、提高人口素质的重要环节之一。预测及预防早产,成为妇产科医师的首要任务。冯思萍等[18]曾选择 2000~2006 年住院的先兆早产孕妇 355 例及同期在门诊进行产前检查的 28~36⁺⁶ 周正常孕妇 360 例,分别采用Creasy评分法、宫颈B超测量法及Creasy评分联合宫颈B超测量 3 种方法对先兆早产进行预测,比较 3 种方法的预测敏感度、特异度及孕龄对预测结果的影响。结果显示Creasy评分联合宫颈B超测量法的敏感度及特异度均高于仅采用Creasy评分法或宫颈B超测量法,另外随着孕龄的增加,该法预测早产的敏感度增加,但特异度稍微下降,并认为在门诊产检过程中可采用Creasy评分联合宫颈B超测量法预测先兆早产的发生,对降低早产的发生率具有较好的效果。黄超妹等[19]则于 2014 年对先兆早产与无先兆早产两组进行对比,得出子宫敏感、宫颈管在 39 毫米以下、低社会经济情况、非工薪阶层、双胞胎、工作繁重、紧张因素是先兆早产预测的重要指标,并认为早产危险因素评分为 12 分或者 12 分以上,能够有效对先兆早产进行预测,有利于尽早实施干预措施,对于存在先兆早产关键指标的产妇,应该加强对先兆早产的预防。

3.1 超声测量宫颈长度在早产中的预测应用

早产的准确预测有一定困难。然而众所周知妊娠中期的妇女，宫颈长度较短会增加早产的危险，当其 ≤ 36 毫米结合宫颈弹性指数共同评估，还可增加产科不良结局的概率[20]；尤其是对于那些完全性前置胎盘的妊娠妇女，当其减少至 ≤ 35 毫米时，将会使由于大出血导致早产剖宫产的隐患及威胁提高[21]。因此，宫颈长度测量是一个潜在的筛查工具，可以用来识别孕产妇的早产等风险。van der Ven等[22]于2015年对5092名妇女进行研究，评估宫颈长度与孕产妇特征之间可能存在的关联，发现具有较短宫颈长度的中期妊娠孕妇与体重较重，年龄较轻，从未生育过及非白种人有关，而与产妇的身高无关。长期以来，临床上以指检宫颈作为评价早产的手段，但指检仅能扪及宫颈阴道部，不能触及盆腔段宫颈，且具有一定的主观性，在宫口未扩张情况下，不能准确反映宫颈长度有无缩短，更无法评价宫颈内口的变化。同时，在有早产征兆的患者中反复进行指检更不利于保胎治疗，相反，可促进宫缩增加早产发生机会，并有导致胎膜早破的危险。不同检查者对同一孕妇进行检查，所得结果有明显差异，重复性差。近年来国外文献报道应用超声技术监测孕期宫颈，可及早筛查有早产危险的患者，并能对早产患者保胎治疗后的预后进行估计。Gomez等[23]通过阴道超声测量宫颈长度、宫颈内口漏斗状出现、漏斗长度以及漏斗宽度、宫颈指数 $[(\text{漏斗长度}+1)/\text{宫颈管长度}]$ ，随访早产的发生、入院至分娩间隔，结果发现，宫颈宽度随孕龄增加而增大；Kuusela等[24]的研究亦证实宫颈过短会增加自发早产的风险。超声测量宫颈指标变化对预测早产有一定价值，可提供一种客观、简便、准确、无创伤的宫颈评价方法。目前，避开指检宫颈，通过超声共有三种途径可以测量宫颈。除经阴道外，还可以经腹和经会阴两种方法[25]。后两种方法共同的优点是探头不进入阴道，患者容易接受。而经阴道测量宫颈则是在决定何时采取必要干预措施上优于后两者[26]；Hermans等[27]还发现对于宫颈长度较短者，重复对其测量是没有必要的，并不能提高精确性及预测早产的能力。此外，Moaddab等[28]的研究则认为作为测量宫颈长度的方法，通过MRI所得到的结果，接近那些经阴道扫描所获得的，所以MRI与TVU效果应该一样好。普通人群中，宫颈长度 $\leq 15\text{mm}$ ，预测早产的敏感性和特异性分别是8.2%和99.7%。高风险人群中，宫颈长度 $\leq 25\text{mm}$ 是妊娠15~24周间预测早产的最好阈值。宫颈长度预测早产的最佳阈值可随产科的风险因素而变化(表1)。

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.